

# Citikolin – neuroprotektivní látka s ověřenou účinností u glaukomu

*Citikolin je generický název pro cytidin-5'-difosfocholin (CDP-cholin), což je endogenní látka, která vystupuje jako prekurzor tvorby fosfatidylcholinu, jednoho z nejdůležitějších membránových fosfolipidů, a také jako zdroj cholinu pro tvorbu acetylcholinu. Dostatečné množství této látky je proto potřebné pro udržení správné skladby buněčných membrán a tvorbu neurotransmiterů v centrálním nervovém systému.*

## Úvod

Citikolin poskytuje neuroprotektci několika mechanismy: obnovuje hladiny fosfatidylcholinu, udržuje hladiny sfingomyelinu a kardiolipinu (složky vnitřní mitochondriální membrány), podporuje syntézu glutathionu, snižuje peroxidaci lipidů a obnovuje aktivitu Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPázy.

Uvolněný cholin je využíván dvěma metabolickými cestami: na syntézu fosfatidylcholinu a acetylcholinu. Tyto dvě metabolické dráhy soutěží o dostupný cholin, přičemž výraznou preferenci má syntéza acetylcholinu. Pokud je cholinu nedostatek, organismus je zabezpečuje především syntézou acetylcholinu a v krajních případech hydrolyzuje fosfatidylcholin, aby se obnovily potřebné zásoby cholinu. Citikolin – jakožto zdroj cholinu – tak umožňuje vyhnout se hydrolyze fosfolipidů a cholinergnímu odumírání neuronů. Cholin může být také metabolizován na glutathion, nejdůležitější endogenní antioxidant v mozku.

Díky těmto vlastnostem je citikolin intenzivně studován jako slibný terapeutický prostředek u neurodegenerativních onemocnění, jakými jsou Parkinsonova nebo Alzheimerova choroba. Citikolin zde skutečně pomáhá zmírňovat klinické příznaky kognitivního úpadku a poklesu mentální výkonnosti, rigiditu nebo bradykinesii. Na molekulární úrovni inhibuje depozit beta-amyloidu, zlepšuje dopaminergní a cholinergní transmissi a prokrvení mozkových tkání. Protože některá postižení zraku, jako například ischemické neuropatie, glaukom nebo tupozrakost mají také určitou neurodegenerativní složku, použití citikolinu se přímo samo nabízelo.

## Klinické využití u poruch zraku

### Glaukom

Glaukom je skupina zrakových neuropatií, charakterizovaných úmrtím gangliových buněk sítnice, což následně vede ke strukturálním a funkčním poruchám zrakového nervu. I když hlavní příčinou je zvýšený nitrooční tlak, u řady pacientů onemocnění progreduje i dosažení jeho přiměřeného snížení. Dále dochází k degenerativním změnám laterálních genikulárních jader a vizuálního kortexu. Jedním ze zapojených mechanismů je nedostatek neurotrofinů. Akutní nebo chronicky zvýšený nitrooční tlak může vést k bloádě axonálního transportu neurotrofinů ze superior culliculus do hlavy zrakového nervu. Dalším mechanismem



Citikolin pomáhá zmírňovat klinické příznaky kognitivního úpadku a poklesu mentální výkonnosti, rigiditu nebo bradykinesii. Na molekulární úrovni inhibuje depozit beta-amyloidu, zlepšuje dopaminergní a cholinergní transmissi a prokrvení mozkových tkání.

je glutamát zprostředkovaná toxicita. V obou případech pak dochází k apoptóze postižených buněk.

U glaukomu jsou tedy pozorovány velmi podobné mechanismy buněčných úmrtí jako u neurodegenerativních onemocnění, a proto je glaukom v současnosti považován za určité chronické neurodegenerativní onemocnění, které postihuje celou vizuální cestu od oka až do kortexu. V těchto případech proto může být vhodné použití známých neuroprotektivních strategií.

Citikolin je možné použít také topicky ve formě očních kapek. Obvyklá používaná koncentrace je v tomto případě 2% citikolin.

V poslední době se objevilo několik klinických studií, které sledovaly právě účinek neurotroficky působícího citikolinu u glaukomu, a to jak při parenterálním, tak perorálním podání. Parisi a kolektiv sledovali krátkodobý i dlouhodobý účinek citikolinu podávaného intramuskulárně jako doplňková léčba ke standardní hypotenzní léčbě glaukomu. V obou případech se potvrdilo zlepšení funkcí retinálních ganglionárních buněk (podle elektroretinogramu (ERGp)) i vizuálních funkcí (zrakově evokované potenciály (VEP), odchylka zorného pole).

Vzhledem k potřebě dlouhodobého podávání je perorální podávání mnohem praktičtější, proto jsou velmi cenné právě studie s podáváním touto cestou. Studie zde opět potvrzují významné zlepšení (500 mg citikolinu 2krát denně), přičemž výsledky byly prakticky ekvivalentní intramuskulárnímu podávání.

Citikolin je možné použít také topicky ve formě očních kapek. Obvyklá používaná koncentrace je v tomto případě 2% citikolin. V klinické studii se při 2měsíčním doplňkovém podávání k běžné hypotenzní terapii glaukomu pozorovalo významné zlepšení funkcí retinálních ganglionárních buněk, které bylo regresivní po měsíci bez léčby. Významné zlepšení podle ERGp se pozorovalo v další studii 4měsíčního doplňkového podávání s betablokatory, které bylo opět regresivní po ukončení léčby.

### Tupozrakost a ischemická zřaková neuropatie

U tupozrakosti (amblyopie) citikolin posiluje stimulaci dopaminergních systémů retinální a postretinální zřakové dráhy. Bylo prokázáno, že zlepšuje kontrastní citlivost, zřakovou ostrost i vizuálně vyvolanou odezvu a podporuje účinek jednostranné okluzie. Při intramuskulárním podávání citikolinu po dobu 15 dnů se u pacientů s tupozrakostí zlepšila vizuální ostrost o 1,4–1,5 řádku, zatímco v kontrolní skupině pouze o 0,4 řádku. U dětí s okluzí pomohl citikolin podávaný perorálně po dobu 30 dnů udržet zřakovou ostrost získanou po okluzi po dobu 90 dnů, zatímco ve skupině bez citikolinu došlo průběžně k významnému zhoršení. Orálně podávaný citikolin se zdá být prospěšný také u ischemických očních neuropatií. Perorální podávání citikolinu po dobu 60 dnů významně zlepšilo zřakovou ostrost, elektroretinogram na strukturované podněty (PERG) i zřakově vyvolané potenciály.

### Závěr

Vzhledem k tomu, že zřakový systém je tvořen primárně nervovými buňkami a řada jeho onemocnění má charakter neurodegenerativního postižení, je použití neuroprotektivně působícího citikolinu racionálním opatřením. Narůstající množství klinických důkazů podporuje oprávněnost této hypotézy, a tak vzhledem k naprosté bezpečnosti představuje citikolin velmi zajímavý prostředek doplňkové léčby těchto onemocnění.



### Literatura

1. Plulia C, Ruxandra T, Costin LB, Liliana-Mary V. Citicoline – a neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease. Rom J Ophthalmol. 2017;61:152-158.

PharmDr. Vladimír Végh

### DOPORUČENÝ FRM PROTOKOL

